



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Alteración de la estructura del tejido cardiaco de
ratones a partir de heces infectadas por *Trypanosoma
cruzi* en *T. infestans* vector de la enfermedad de Chagas
2007**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Enfermedades
Infecciosas y Tropicales

AUTOR

Alejandro Pedro FERRER CRUZ

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Ferrer A. Alteración de la estructura del tejido cardiaco de ratones a partir de heces infectadas por *Tripanosoma cruzi* en *T. infestans* vector de la enfermedad de Chagas 2007 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

CONTENIDO

• Introducción -----	1
• Carlos Ribeiro Justiniano da Chagas-----	5
• Edmundo Escomel Harve-----	8
• Hipótesis-----	10
• Objetivo--- -----	10
• Metodología-----	10
• Resultados-----	14
• Análisis-----	15
• Conclusiones-----	16
• Recomendaciones-----	16
• Referencias Bibliográfica -----	17

1.- Introducción

La enfermedad de Chagas es una zoonosis localizada en el continente americano, principalmente en América Central y del Sur. Está considerada entre las principales enfermedades metaxenicas o transmitidas por artrópodos. La distribución de los triatominos transmisores, se extiende desde el paralelo 40 de latitud norte al 45 latitud sur, por lo que las posibilidades de desarrollo de su forma aguda o crónica va desde el estado de Arizona en los Estados Unidos hasta la Patagonia Argentina. Se estima⁽¹⁾ que existe entre 16 a 18 millones de personas infectadas. La mayoría viven en zonas rurales o periurbanas pobres de América Central y del Sur. Sin embargo, como enfermedad enzoótica la tripanosomiasis americana tiene una difusión más amplia que la infección humana.

La enfermedad de Chagas es una de las patologías que tiene diversos aspectos importantes a tenerse en cuenta, desde su *localización en el continente americano*, lo cual adquiere una relevancia geográfica. Así mismo también es una de las patologías que se *descubrió casi de manera integral*, es decir, al agente causante (*T. cruzi*) , al vector transmisor (*triatomineo*), la descripción clínica de la enfermedad, y su forma de transmisión por el reconocido investigador brasileño Carlos Ribeiro Justiniano da Chagas, siendo esto un importantísimo aporte a la historia de la medicina mundial. Otro de los aspectos característicos de este daño, es su forma de presentación y sobre todo el curso natural de la enfermedad, con un curso de desarrollo “*silencioso*”, muy contrastable, con otros daños de curso rápido, estrepitosos y de impacto social como el cólera, la malaria,

dengue entre otros. Sin embargo, con un impacto en la salud humana, tan severo o peor que los daños señalados. Esta característica no ha sido favorable para considerarla como una prioridad de primer orden desde el punto de vista de la salud pública. A pesar del adelanto farmacológico, no ha habido buenos resultados en el *tratamiento antiparasitario*, y *no habiendo una vacuna* para este daño, convierte a la lucha antivectorial el eje central del control de la enfermedad.

Desde 1909⁽²⁾, fecha de su descubrimiento a la actualidad (2007), la ciencia y la tecnología se ha desarrollado vertiginosamente, sobre todo en estos últimos años, lo cual ha permitido conocer más la enfermedad y paralelamente en el continente se han desarrollado grandes esfuerzos, nacionales y de cooperación multinacional, como la Iniciativa de los países el Cono Sur⁽³⁾ para la eliminación del *T. infestans* vector de la transmisión de la Enfermedad de Chagas. Alcanzando logros importantes como la supresión de la transmisión vectorial de la Enfermedad de Chagas en países como Chile, y algunos estados de Brasil y Argentina.

La experiencia de estos países, con éxito en el control de la enfermedad y en el mundo globalizado que vivimos, ha permitido tener un nuevo concepto en el abordaje del control vectorial, obligando a tener un enfoque holístico, y sostenido, dándole al control químico, la importancia debida y el momento de su intervención., es decir, el control químico como un fuerte componente al inicio de un programa de intervención, paralelamente con un mejoramiento de la vivienda y mejorando la calidad de vida de la población , fundamentalmente la población más vulnerable, sin perder la perspectiva que

si bien es cierto esta patología siempre se ha asociado a la pobreza, también puede afectar a cualquier estrato socio económico de la sociedad.

En el Perú, las principales áreas geográficas de transmisión⁽⁴⁾ son, la Macroregión Sur (vertiente suroccidental del Pacífico comprendida entre los 13° - 19° grados de latitud sur y los 10 a 3,075 metros sobre el nivel del mar) que comprende los departamentos de Ica, Arequipa, Moquegua, Tacna Ayacucho y Apurímac, y la Macroregión Nororiental (vertiente nor oriental y centro oriental de los Andes comprendida entre los 5° a 6° de latitud norte 77.0° a 78.0° de longitud y los 400 a 1,000msnm) que comprende los departamentos de Cajamarca, Amazonas, San Martín, y Ucayali. . La superficie de dispersión potencial y efectiva de la enfermedad se estima en 275,815 kilómetros cuadrados, con una tasa de incidencia de 0.012 a 1.36 x 100,000 habitantes. Se estima que la población residente en riesgo de infección es de 1'970,712 de personas, que corresponde al 7,7% del total de la población del país.

La enfermedad de Chagas presenta dos fases bien definidas, la fase aguda y la fase crónica.

El *Triatoma infectans* al ingerir una buena cantidad de sangre, defeca sobre la superficie de la piel. El hombre se contamina al frotarse la zona de la picadura facilitando la entrada del parásito al organismo. Otras vías de entrada la constituyen las conjuntivas, mucosas, u heridas de la piel.

A partir de esta puerta de entrada, el parásito se extiende por todo el organismo. Esta fase se caracteriza por la presencia del *T. cruzi* en sangre Los pacientes pueden ser ,asintomáticos, oligosintomáticaos o sintomáticos,. En este último caso los signos más importantes son, fiebre, hepatoesplenomegalia, adenomegalia, conjuntivitis, que pueda

entrar en el organismo aunque no haya lesiones cutáneas.

La reacción cutánea que se produce en el punto de entrada de los parásitos recibe el nombre de **chagoma**.

Poco después de la picadura, en particular si ocurrió cerca del ojo, se desarrolla una reacción conjuntival indolora, con edema bipalpebral unilateral y linfadenitis de los ganglios preauriculares (**signo de la Romaña**).

Aproximadamente ^(5) dos meses después de iniciada la fase aguda el *T. cruzi* desaparece de la circulación de la sangre o disminuye a niveles tan bajos que sólo puede ser detectado por medios especiales (xenodiagnostico, hemocultivo o PCR), Después de un periodo de latencia de 10 a 15 años pueden evolucionar a 3 tipos de principales de la enfermedad *a.- Cardíaca, b.- Digestiva c.- Formas mixtas*, cardiacas y digestivas..

Durante la fase aguda, que es transitoria, ocurre una reacción inflamatoria, necrosis, destrucción neuronal y fibrosis, probablemente por un mecanismo autoinmune con la participación del parásito (Ciencia y Cultura). En el caso de la fase crónica la patógena parece ser más compleja.

La característica más saltante de esta enfermedad es el curso lento y progresivo⁽⁶⁾, desde una fase aguda hasta una fase crónica cuya patogenia aún no está establecida claramente.

Desde el descubrimiento de la enfermedad, varios autores han estudiado y publicado la patología de la enfermedad, demostrando los cambios estructurales de los órganos afectados, siendo uno de los pioneros el, Dr Gaspar Vianna del Instituto Oswaldo Cruz.

La finalidad del presente estudio esta orientada a mostrar el daño a nivel cardíaco, a partir de heces infectadas por *Tripanosoma cruzi* en el, *T. infestans*, vector de la enfermedad de Chagas.

Carlos Ribeiro Justiniano da Chagas⁽⁷⁾

Científico brasileño (Oliveira 9/7/1878 - Río de Janeiro 8/11/1934)



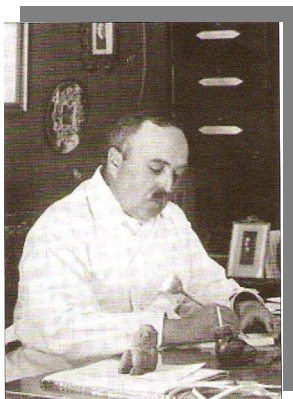
Carlos Ribeiro Justiniano da Chagas, nació en Oliveiras, Minas Gerais, el 9 de julio de **1878**, hijo de José Justiniano das Chagas (falleció cuando tenía 4 años de edad). Comienza sus estudios en São João del Rei, terminando el colegio en Ouro Preto. Se doctora en la facultad de Medicina de Río de Janeiro en **1903**. Recién recibido ingresó al Instituto Bacteriológico Oswaldo Cruz (1903). (reportaje Joao Carlos Pinto Dias Publicado en Folha de Sao Paulo, 7 Febrero 1998). Desde el inicio revelo dotes de pesquisador y sanitarista. Al frente de la campaña profiláctica, erradicación de la malaria en la ciudad de Santos (**1905**). Gracias a su teoría domiciliar de la transmisión de la malaria, formulada por ocasión de la campaña, proyecto su nombre en los medios científicos de su país. Sus

trabajos fueron más tarde universalmente aceptados. En **1907** el Dr. Carlos Ribeiro Justiniano das Chagas , asistente del Instituto O. Cruz , de Río de Janeiro fue designado por el entonces director Dr. Oswaldo Goncalvez Cruz para controlar la malaria entre los trabajadores de construcción de la estación del Ferrocarril Central de Brasil, en la región de Río das Velas entre Corinto y Piropora al norte de Minas Gerais. **En 1909** concluye sus pesquisas destinadas a descubrir la tripanosomiasis, posteriormente conocida como enfermedad de Chagas. Identifico el agente causal, al cual le dio el nombre de *Trypanosoma cruzi*, en homenaje a Oswaldo Cruz. Su trabajo abarcó todos los aspectos de la enfermedad, anatomía, patología, epidemiología, etiología, formas clínicas, formas de transmisión,. Patógena, profilaxis, y sintomatología. Un año después de su descubrimiento recibió el reconocimiento de los medios internacionales científicos. **En 1910** ingresó a la Academia Nacional de Medicina. Los dos años siguientes, C. Chagas pasó por el valle Amazónico levantando la carta epidemiológica de la región. **En 1911** presentó a la Academia Nacional de Medicina (Río de Janeiro) el primer caso congénito y en **1912** la posibilidad de un ciclo de transmisión de la enfermedad trypanosomica selvático en armadillos, ese mismo año, le confieren el premio Schaudinn, concedido al mejor estudio sobre protozoología y microbiología

Otro trabajo suyo fue la jefatura de la campaña contra a epidemia de gripe "española" en Río de Janeiro (**1918**). Director de Salud Pública (**1919**), perfecciono y modernizo los servicios sanitarios. Profesor de medicina tropical de la Facultad de Medicina do Río de Janeiro (**1925**). También en **1925** la universidad de Hamburgo confiere el premio Kummel (medalla de oro). Recibió el título de Honoris Causa de las Universidades de Paris y Harvard. Perteneció a las academias de medicina de New York (**1926**), Paris (**1930**) y Lima (1922).

De sus extensas obras publicadas, destacan: Estudios hematológicos del paludismo (1902), Hematología del paludismo (1903), Profilaxis antipalúdica (1907), Nueva especie de *Taeniorynchus* (1908), Nueva especie mórbida del hombre producida por un tripanosoma (1909), Clasificación y descripción de diversas especies de anofelinos y culicídios, Descripción de una nueva molestia humana transmitida por el "barbeiro" (*Triatoma megistus*) (1912), Patogenia da tripanosomíase americana (en colaboración con Eurico Vilela) (1929), Aspectos evolutivos del *Trypanosoma cruzi* (1929).

Dr. Edmundo Escomel Harvé⁽⁸⁾



El Dr. Edmundo Escomel Hervé, nació en Arequipa, el 31 de julio de 1880, curso sus estudios superiores en la Universidad de San Agustín y se graduó en el año 1902, en la escuela de Medicina de San Fernando, su tema fue el “Verrucoma de la Enfermedad de Carrión”. En 1928 asume el cargo de Rector de la Universidad de San Agustín . Desde 1934 , es profesor de Bacteriología y Parasitología del Instituto de Farmacia de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, designado Rector de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos de Lima. Una de las principales instituciones extranjeras a la que perteneció fue la Societé de Pathologie Exotique desde el año 1909. En 1917 , el Dr. Escomel reporta la presencia de la “chirimacha” (*Triatominae*) en los valles del departamento de Arequipa, , y en 1919 , la presencia de Tripanosoma en el frotis

sanguínea de un paciente procedente de Tahuamanú del departamento de Madre de Dios

que se considera el primer caso diagnosticado en el país, el parásito fue dibujado, siendo examinado por Yorke, parasitólogo inglés, quien considera que no corresponde al *T. cruzi* y que es similar o igual al descrito en el año 1920 por Tejeda , en Venezuela como *T. rangeli* y que por procedencia en el hallazgo y descripción debe llamarse *T. escomeli*.

Posteriormente, el Dr Alberto Cornejo- Donayre reporta la presencia de un vector y su infección por *T. cruzi* en la zona de Tahuamanú. El Dr. Edmundo Escomel fallece en el año 1959 .

2.- HIPÓTESIS

La inoculación del parásito en estadio de Trypomastigotes que se encuentra en las heces del *T. infestans*, a ratones, producirá lesiones cardíacas, las cuales se evidenciarán con la presencia de nidos de amastigotes.

3.- OBJETIVO

Demostrar la presencia de amastigotes (uno de los estadios del *T. cruzi*) en el tejido cardíaco de los ratones.

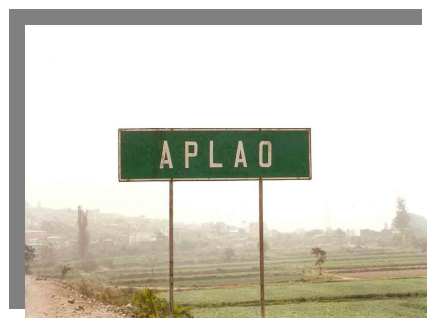
4.- METODOLOGÍA

4.1.- Tipo de estudio

Es un estudio pre experimental, que se realizó en el año 2002, en el Instituto de Medicina Tropical D.A. Carrión, de la UNMSM.

4.2.- Materiales y Método

El vector de la enfermedad de Chagas, para el presente estudio fue *T. infestans*, capturado intradomicilio. en el distrito de Aplao, provincia de Castilla del departamento de Arequipa.

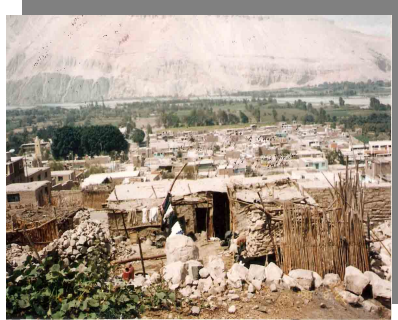


Ingreso al distrito de Apalo

El distrito de Aplao , pertenece a la cuenca del rio Majes y se encuentra a 3 horas de la ciudad de Arequipa, la única vía de acceso es la terrestre.

Aplao es la capital de la provincia de Castilla y se encuentra ubicada a 16° 4' 52'' Latitud, 72° 29' 46'', Altitud a 616.3msnm.

Se escogió esta localidad por ser una de las áreas más endémicas del departamento., con altos niveles de infestación domiciliaria.



Vivienda Chagasica - Aplao

Se debe tener presente que Arequipa, conjuntamente con Ica, Moquegua, Tacna Ayacucho y Apurímac constituyen la Región Macrosur , región endémica de la enfermedad de Chagas.



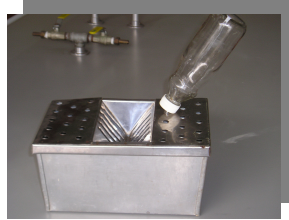
***T. infestans* (Adulto)**

Se realizó un estudio parasitológico a las heces del vector, para identificar los Triatomídeos infectados, los cuales fueron separados para el estudio posterior.

La cepa inoculada, asumimos que es la misma que está circulando en toda la cuenca del río Majes.

La población sujeta de estudio, fueron 10 ratones albinos de 20 días de nacido de la cepa *Swiss Webster*, obtenidos del bioterio del Instituto de Medicina Tropical D.A. Carrión de la Facultad de Medicina de San Fernando de la UNMSM.

La unidad de análisis fueron los ratones.



Jaula de ratones

Se presionaron dorsoventralmente a los triatomíneos produciendo la eliminación de las heces, esta muestra de heces se examinaron al microscopio de luz para determinar la presencia de parásitos en las heces, permitiendo la selección de los *T. infestans* positivos a *T. cruzi*.

Siguiendo esta misma técnica, se cogió una muestra de heces del insecto vector *T. infestans*, infectados con Tripomastigotas de *T. cruzi*, de 0,1 ml y se diluyó en suero fisiológico hasta llegar a 1ml (en jeringa de tuberculina de 1ml), esta suspensión salina se inoculó intraperitonealmente a cada uno de los ratones de experimentación.

Los ratones fueron observados durante el experimento desde el 1º día de la inoculación, y al 5º día se obtuvo sangre de la parte distal de la cola para determinar la presencia de los parásitos en sangre del ratón, se repitió al 10º y 15º día.

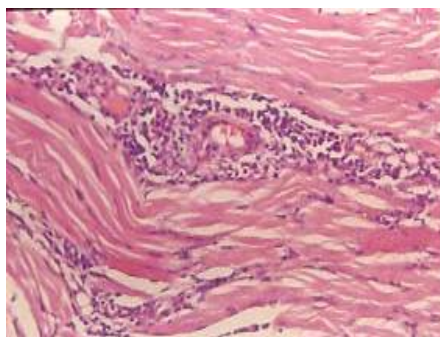
A los 15 días se sacrificaron a los ratones y fueron necropsiados para extraer el corazón, los cuales fueron fijados y conservados en formol al 10% para efectuar los cortes anatómo-patológicos, mediante la técnica H/E convencional.

5.- Resultados

De los 15 ratones que ingresaron al estudio, 5 fueron separados por que fallecieron antes de los 5 días.

Resultados de Laboratorio: *Trypomastigotos en sangre de Ratón*

Ratones	5º Día	10º Día	15º Día
	<i>T. cruzi</i>	<i>T. cruzi</i>	<i>T. cruzi</i>
R1	-	+	+
R2	-	+	+
R3	-	+	+
R4	-	+	+
R5	-	+	+
R6	-	+	+
R7	-	+	+
R8	-	+	+
R9	-	+	+
R10	-	+	+



**Corte Histológico de tejido cardíaco de ratón
con presencia de amastigotos.**

6.- Análisis

El presente estudio permite verificar y comprobar la virulencia y el daño a nivel del tejido cardíaco del ratón, coincidiendo con otros autores^(9,10)

Si nosotros postulamos un nuevo paradigma en el abordaje de la enfermedad de Chagas, que debe ser holístico sostenido y basado en evidencias, el presente estudio contribuye a fortalecer este nuevo enfoque en la estrategia global de la enfermedad.

En este marco de la estrategia integral, uno de los pilares que se considera fundamental, es la sensibilidad a las autoridades que toman decisiones, y a la comunidad en general. Evidencias como esta, donde se demuestra el daño cardíaco que se produce en el corazón del ratón y estando demostrado el daño en el humano se puede inferir el riesgo potencial que estaría expuesta la población donde circula esta cepa de *T. cruzi*, contribuyendo de esta manera a que las autoridades políticas y

sanitarias así como la comunidad, apoyen las medidas de prevención y control de la enfermedad.

Estudios de esta naturaleza permiten a los médicos en general y en particular a los que están en formación para adquirir una especialidad; a partir de evidencias en el laboratorio, reproducir el proceso de la transmisión y comprender mejor la patogenia de la enfermedad, así como la parte clínica y entender los aspectos epidemiológicos y de Salud Pública. De tal manera que contribuye significativamente en la formación integral y casi completa de una enfermedad que esta considerada como un problema de salud pública en nuestro país.

7.- Conclusiones

1. Las cepas de *T. cruzi* inoculadas producen lesiones al tejido cardíaco del ratón.
2. Se puede reproducir la transmisión en el laboratorio, evidenciándose los diversos estadios del parásito en el laboratorio (Trypomastogoto y amastigoto).
3. La población de la cuenca del rio majes esta en un área de alto riesgo de infectarse.

8.- Recomendaciones

1. Profundizar los estudios y llegar a tipificar las cepas de *T. cruzi* que se encuentran circulando en la cuenca del rio majes.
2. Promover este tipo de estudios, en los médicos residentes en formación.

3. Socializar estos hallazgos a nivel de las autoridades de estas áreas de alto riesgo.

9.- Referencias Bibliografía

1. Schmunis G, La tripanosomiasis americana como problema de Salud Pública, La enfermedad de Chagas y el Sistema nervioso Central, Argentina , 1994, Pag 4.
2. Leonard J, Carlos Chagas, Pionero de la salud Pública de Brasil, Boletín de la OPS, 110 (3), 1991, Pag 185
3. VII Reunión de la Comisión Intergubernamental para la Eliminación del *Triatoma infestans* y la Interrupción de la Tripanosomiasis Americana por Transfusión, Argentina, 24 al 26 de marzo 1998.
4. Doctrina Normas y Procedimientos para el Control de la Tripanosomiasis o Enfermedad de Chagas en el Perú, Lima 1998.
5. Cienc. Cult. vol.55 no.1 São Paulo Jan./Mar 2003
6. <http://caibco.ucv.ve/caibco/CAIBCO/Vitae/VitaeDieciocho/Articulos/Anatomia patologica/ArchivosHTML/Referencias.htm>
7. <http://www4.prossiga.br/chagas/sobrch/set/tb-525.pdf>. marzo 2007.
8. Naquira C, Edmundo Escomel 1880 – 1959, Acta Médica Peruana, vol 123 N°3, setiembre-Diciembre 2006, Pag 193
9. DIAZ-LIMAY, ENRIQUE, ESCALANTE, HERMES y JARA, CÉSAR A. Niveles de parasitemia y alteraciones histopatológicas en *Mus musculus* BALB/c infectado con *Trypanosoma cruzi* obtenido de *Panstrongylus chinai* del Valle Chamán, La Libertad - Perú. *Parasitol. latinoam.* [online]. jul. 2004, vol.59, no.3-4 [citado 25 Mayo 2007], p.153-158. Disponible en la World Wide Web:

10. <[http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-77122004000300011&lng=es&nrm=iso)

[77122004000300011&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-77122004000300011&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 0717-7712.

11.LUGO DE YARBUH, A. y COLASANTE, C. ASPECTOS PATOLÓGICOS DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO DEBIDO A LA INFECCIÓN EXPERIMENTAL POR Trypanosoma cruzi. *Km.* [online]. dic. 2000, vol.28, no.3 [citado 25 Mayo 2007], p.133-148. Disponible en la World Wide Web:

<http://www.serbi.luz.edu.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222000012000002&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0075-5222.